

P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 12 FEB 2004

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 P 5 8 9	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO2/13692	国際出願日 (日.月.年) 26.12.2002	優先日 (日.月.年) 27.12.2001
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. <sup>7</sup> C07C235/38, 255/60, 311/29, 317/32, 323/41, C07D209/48, 209/76, 261/14, 263/32, 271/10, C07D277/28, 277/42, 277/68, 295/22, 307/91, 311/14, 333/34		
出願人 (氏名又は名称) 大正製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で 6 ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☒ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 24.07.2003	国際予備審査報告を作成した日 27.01.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 爾見 武志	4 H 9 5 4 7
電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

## 1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1, 5-35 ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 2-4 ページ、 22.10.2003 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 2-5 項、 22.10.2003 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☒ 請求の範囲 第 1 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	3-5	有
請求の範囲	2	無

進歩性(IS)

請求の範囲	3-5	有
請求の範囲	2	無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲	2-5	有
請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: EP 262399 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1988.04.06  
(文献1は国際調査報告で引用されている。)

文献1には、本願の請求の範囲2に記載された化合物(請求項21, 第17頁化合物3-b参照)が記載されている。  
よって、請求の範囲2は、新規性及び進歩性を有しない。

なお、出願人は、22.10.2003付の書簡と共に提出した補正は、新規性及び進歩性を有するとされる、補正前の請求の範囲2以降に減縮する補正である旨、答弁している。しかし、補正前の請求の範囲2に記載された化合物は、補正前の請求の範囲1に記載された化合物において、環Bが存在するものであるのに対し、補正後の請求の範囲2に記載された化合物は、必ずしも環Bが存在するものでないから、上記補正は、新規性及び進歩性を有するとされる、補正前の請求の範囲2以降に減縮する補正ではない。

請求の範囲3-5に記載された化合物は、国際調査報告で引用された文献又は当該発明に関連があると認められるいずれの文献にも記載されておらず、かつ、当業者にとって自明なものでもない。

よって、請求の範囲3-5は、新規性及び進歩性を有する。

VII. 国際出願の不備

この国際出願の形式又は内容について、次の不備を発見した。

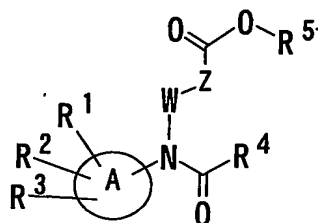
請求の範囲3は、補正により削除された請求の範囲1を引用している。

本発明は、VEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療及びVEGFによって誘導される病的症状の改善のためのVEGF受容体拮抗剤として有用、且つ物性が優れた化合物を提供することを目的とする。

### 発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、下記式(1)で表されるカルボン酸誘導体及び薬学的に許容されるその塩が、VEGF受容体拮抗作用を有し、且つ、水に対する溶解性に優れているという知見を得て、本発明を完成するに至った。

本発明は式(1)



(1)

{式中、環Aはベンゼン環、ナフタレン環、チオフェン環、チアゾール環、イソキサゾール環、ベンゾチアゾール環、フタルイミド環、クマリン環又はジベンゾフラン環を示し、

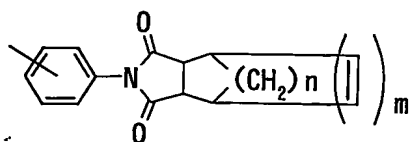
WはC<sub>1-5</sub>アルキレン基を示し、

Zは単結合又はフェニレン基を示し、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-5</sub>アルキル基又はC<sub>1-10</sub>アルコキシ基を示し、

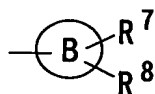
R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-12</sub>アルキル基、C<sub>2-5</sub>アルキニル基、トリフルオロメチル基、アセチニル基、シアノ基、ニトロ基、

式-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup> [式中、R<sup>6</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキルチオ基又は式

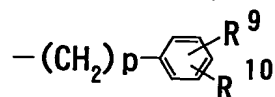


〔式中、mは0又は1を示し、nは0から3の整数を示す。〕で表される基を示す。〕

で表される基、式

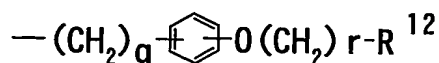


〔式中、環Bはベンゼン環、オキサゾール環又はオキサジアゾール環を示し、R<sup>7</sup>は水素原子又はC<sub>1-5</sub>アルキル基を示し、R<sup>8</sup>は水素原子、C<sub>1-5</sub>アルキル基又は式



〔式中、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-5</sub>アルキル基又はC<sub>1-5</sub>アルコキシ基を示し、pは0から8の整数を示す。〕で表される基を示す。〕で表される基又は

式-Y-R<sup>11</sup>〔式中、Yは-CO-、-O-、-S-又はSO<sub>2</sub>-で表される基を示し、R<sup>11</sup>はC<sub>1-10</sub>アルキル基、1から3個のフッ素原子が置換したメチル基、フェニル基、C<sub>1-5</sub>アルキル基が置換したフェニル基、C<sub>1-5</sub>アルコキシ基が置換したフェニル基、C<sub>2-8</sub>ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基を示す。〕で表される基を示し、R<sup>4</sup>は式



〔式中、R<sup>12</sup>は水素原子又はC<sub>1-5</sub>アルコキシ基が置換したフェニルオキシ基を示し、qは1から5の整数を示し、rは10から24の整数を示す。〕で表される基を示し、R<sup>5</sup>は水素原子又はC<sub>1-5</sub>アルキル基を示す。〕で表されるカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩である。

本発明において使用される用語が以下に定義される。

本発明において、C<sub>x-y</sub>とは、その後続く基がx-y個の炭素原子を有することを意味する。

C<sub>1-5</sub>アルキレン基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、トリメレン基、メチルエチレン基、テトラメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、ペ

ンタメチレン基などが挙げられる。

$C_{1-5}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルキル基及び $C_{1-12}$ アルキル基とは、それぞれ炭素原子数1から5個、炭素原子数1から10個及び炭素原子数1から12個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $t$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、イソペンチル基、 $n$ -ヘキシル基、イソヘキシル基、 $n$ -オクチル基、 $n$ -デシル基などが挙げられる。

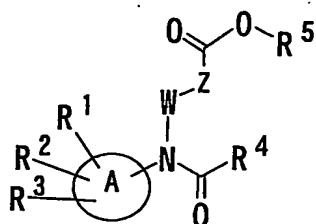
ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子である。

$C_{1-5}$ アルキルチオ基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、 $n$ -プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、 $n$ -ブチルチオ基、イソブチルチオ基、 $t$ -ブチルチオ基、 $n$ -ペ

請求の範囲

1. (削除)

2. (補正後) 式



[式中、環Aはベンゼン環、ナフタレン環、チオフェン環、チアゾール環、イソキサゾール環、ベンゾチアゾール環、フタルイミド環、クマリン環又はジベンゾフラン環を示し、

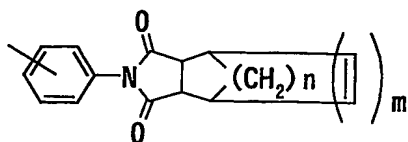
WはC<sub>1-5</sub>アルキレン基を示し、

Zは単結合又はフェニレン基を示し、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-5</sub>アルキル基又はC<sub>1-10</sub>アルコキシ基を示し、

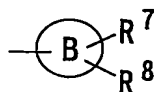
R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-12</sub>アルキル基、C<sub>2-5</sub>アルキニル基、トリフルオロメチル基、アセチニル基、シアノ基、ニトロ基、

式-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>[式中、R<sup>6</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキルチオ基又は式



(式中、mは0又は1を示し、nは0から3の整数を示す。)で表される基を示す。]

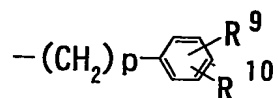
で表される基、式



[式中、環Bはベンゼン環、オキサゾール環又はオキサジアゾール環を示し、R<sup>7</sup>は水素原子又はC<sub>1-5</sub>アルキル基を示し、R<sup>8</sup>は水素原子、C<sub>1-5</sub>アルキ

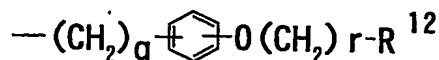


ル基又は式



(式中、 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル基又は $\text{C}_{1-5}$ アルコキシ基を示し、 $p$ は0から8の整数を示す。)で表される基を示す。]で表される基又は

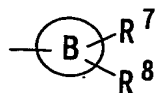
式 $-Y-R^{11}$ (式中、 $Y$ は $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $\text{SO}_2-$ で表される基を示し、 $\text{R}^{11}$ は $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、1から3個のフッ素原子が置換したメチル基、フェニル基、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル基が置換したフェニル基、 $\text{C}_{1-5}$ アルコキシ基が置換したフェニル基、 $\text{C}_{2-8}$ ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基を示す。)で表される基を示し、 $\text{R}^4$ は式



(式中、 $\text{R}^{12}$ は水素原子又は $\text{C}_{1-5}$ アルコキシ基が置換したフェニルオキシ基を示し、 $q$ は1から5の整数を示し、 $r$ は10から24の整数を示す。)で表される基を示し、 $\text{R}^5$ は水素原子又は $\text{C}_{1-5}$ アルキル基を示す。]で表されるカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

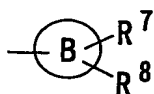
3. (補正後)  $m$ が1であり、 $n$ が1から3の整数であり、 $Y$ が $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ で表される基のとき $\text{R}^{11}$ が $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、1から3個のフッ素原子が置換したメチル基、フェニル基、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル基が置換したフェニル基又は $\text{C}_{1-5}$ アルコキシ基が置換したフェニル基であり、 $Y$ が $-\text{SO}_2-$ で表される基のとき $\text{R}^{11}$ が $\text{C}_{2-8}$ ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基である請求の範囲1記載のカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容されるその塩。

4. (補正後) 環Aがベンゼン環であり、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が同一又は異なって水素原子又は $\text{C}_{1-5}$ アルキル基であり、 $\text{R}^3$ が式



又は式  $-Y-R^{11}$  で表される基であり、環 B がオキサゾール環又はオキサジアゾール環であり、Y が  $-CO-$  又は  $-O-$  で表される基であり、 $R^{11}$  がフェニル基、 $C_{1-5}$  アルキル基が置換したフェニル基又は  $C_{1-5}$  アルコキシ基が置換したフェニル基である請求の範囲 2 記載のカルボン酸誘導体又は薬学的に許容される塩。

5 . (補正後)  $R^3$  が式



で表される基であり、環 B がオキサゾール環又はオキサジアゾール環である請求の範囲 3 記載のカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。